

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Teizeild 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 1 mg teplizumabu.

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 mg teplizumabu ve 2 ml koncentrátu (2 mg/2 ml).

Teplizumab je monoklonální protilátka (humanizovaný IgG1 kappa) produkovaná buněčnou linií ovariálních buněk křeččíka čínského technologií rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 7,45 mg sodíku a 0,10 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Teizeild je indikován k oddálení nástupu 3. stadia diabetu 1. typu (*diabetes mellitus 1. typu* – DM1T) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 8 let s DM1T ve 2. stadiu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Teizeild má být podáván zdravotnickým pracovníkem s přístupem k vhodné lékařské podpoře pro zvládání možných závažných nežádoucích účinků.

Laboratorní vyšetření a očkování před zahájením léčby

- Před zahájením léčby přípravkem Teizeild se provede kompletní vyšetření krevního obrazu a jaterních enzymů.
- Použití přípravku Teizeild se nedoporučuje u pacientů s (viz bod 4.4):
 - počtem lymfocytů nižším než $1,0 \times 10^9$ lymfocytů/l;
 - hladinou hemoglobinu nižší než 100 g/l;
 - počtem trombocytů nižším než 100×10^9 trombocytů/l;
 - absolutním počtem neutrofilů nižším než $1,5 \times 10^9$ neutrofilů/l
 - zvýšenou hladinou alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) vyšší než dvojnásobek horní hranice normy (Upper Limit of Normal – ULN) nebo hladinou bilirubinu vyšší než 1,5násobek ULN;

- laboratorně nebo klinicky prokázanou akutní infekcí virem Epstein-Barrové (EBV) nebo cytomegalovirem (CMV);
 - aktivní závažnou infekcí nebo chronickou aktivní infekcí jinou než lokalizovanou kožní infekcí.
- Všechna očkování odpovídající věku je třeba aplikovat před zahájením léčby přípravkem Teizeild (podrobné pokyny viz bod 4.4).

Premedikace

Před infuzí přípravku Teizeild se má během prvních 5 dnů podávání premedikovat: (1) nesteroidním antiflogistikem (NSAID) nebo paracetamolem, (2) antihistaminikem, a (3) může se zvážit použití antiemetika (viz bod 4.4). V případě potřeby se podávají další dávky premedikace.

Dávkování

Přípravek Teizeild se podává intravenózní infuzí (minimálně po dobu 30 minut), s dávkováním podle plochy povrchu těla (Body Surface Area – BSA), jednou denně po dobu 14 po sobě jdoucích dnů v následujících dávkách:

- Den 1: 65 $\mu\text{g}/\text{m}^2$
- Den 2: 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$
- Den 3: 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$
- Den 4: 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$
- 5. až 14. den: 1 030 $\mu\text{g}/\text{m}^2$

Vynechání dávky/dávek

Pokud dojde k vynechání plánované infuze přípravku Teizeild, je třeba pokračovat v podávání všech zbývajících dávek v po sobě jdoucích dnech, aby se dokončil 14denní léčebný cyklus.

Přerušeni léčby

V závislosti na závažnosti abnormalit v laboratorních výsledcích může být nutné dočasné přerušeni léčby. Na základě klinického úsudku má být léčba pozastavena, pokud počet trombocytů, počet neutrofilů nebo hladina hemoglobinu významně poklesne.

Přerušeni dávky nemá překročit 3 dny. V léčbě je možné pokračovat podáváním všech zbývajících dávek v po sobě jdoucích dnech, aby se dokončil 14denní léčebný cyklus (např. pokud je dávka vynechána 4. a 5. den, může být léčba znovu zahájena 6. den s úrovní dávky specifikované pro 4. den).

Léčba má být trvale ukončena, pokud:

- jsou zvýšené jaterní enzymy (ALT nebo AST vyšší než 5násobek ULN) nebo bilirubin vyšší než 3násobek ULN;
- je prolongovaná těžká lymfopenie ($< 0,5 \times 10^9$ lymfocytů/l trvající 1 týden nebo déle);
- je klinicky relevantní (rozhodnutí lékaře na základě individuálních údajů pacienta) snížení počtu trombocytů, počtu neutrofilů nebo hladiny hemoglobinu po dobu 3 po sobě jdoucích dnů;
- se rozvine závažná infekce.

Další informace viz body 4.4 a 4.8.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Klinické studie nezahrnovaly starší pacienty (ve věku 65 let a starší).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné studie (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné studie (viz bod 5.2).

Tělesná hmotnost

K normalizaci expozice přípravku Teizeild napříč tělesnou hmotností je nutné nastavit dávkování podle plochy povrchu těla (BSA) (viz Dávkování a bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Teizeild u dětí do 8 let nebyly stanoveny.

Způsob podání

Přípravek Teizeild se podává intravenózní infuzí po dobu minimálně 30 minut. Nemají se podávat dvě dávky ve stejný den.

Návod k přípravě přípravku Teizeild před jeho podáním je uveden v bodě 6.6 a na konci příbalové informace.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Syndrom uvolnění cytokinů

V klinických studiích byl u pacientů léčených teplizumabem během léčebného období a po dobu 28 dnů po posledním podání pozorován syndrom uvolnění cytokinů (*Cytokine Release Syndrome – CRS*) (viz bod 4.8). Příznaky CRS zahrnovaly horečku, nauzeu, únavu, bolest hlavy, myalgie, artralgie, zvýšení ALT, zvýšení AST a zvýšení celkového bilirubinu. Tyto příznaky se typicky objevily během prvních 5 dnů léčby (viz bod 4.8).

Ke zmírnění CRS:

- Před léčbou přípravkem Teizeild mají být podána antipyretika, antihistaminika a/nebo antiemetika (viz bod 4.2).
- Během léčby se mají sledovat jaterní enzymy a bilirubin, častěji během prvního týdne. U pacientů, u kterých dojde ke zvýšení ALT nebo AST na více než pětinašobek horní hranice normy (ULN) nebo bilirubinu na více než trojnásobek ULN, se má léčba přerušit.
- Symptomy CRS se mají léčit antipyretiky, antihistaminiky a/nebo antiemetiky. Pokud se objeví závažný CRS, má se zvážit dočasné pozastavení podávání dávky na 1-2 dny (a zbývající dávky k dokončení celého 14denního cyklu podat v po sobě následujících dnech). Pokud se CRS nezlepší nebo pokud se CRS i přes pozastavení podávání dávky znovu objeví, může být nutné léčbu přerušit.

Závažné infekce

U pacientů léčených přípravkem Teizeild se vyskytly bakteriální a virové infekce včetně gastroenteritidy, flegmóny, pneumonie, abscesu, sepse (viz bod 4.8). Použití přípravku Teizeild se nedoporučuje u pacientů s aktivní závažnou infekcí nebo chronickou infekcí jinou než lokalizovanou kožní infekcí. Během léčby a po jejím ukončení se u pacientů mají sledovat známky a příznaky

infekce. Pokud se rozvine závažná infekce, má se léčit vhodným způsobem a přípravek Teizeild se má vysadit.

Lymfopenie

V klinických studiích se lymfopenie rozvinula u 75 % pacientů léčených přípravkem Teizeild. U většiny pacientů, u kterých došlo k lymfopenii, se hladiny lymfocytů začaly obnovovat po pátém dni léčby a vrátily se k hodnotám před léčbou do dvou týdnů po dokončení léčby a bez přerušení dávek (viz bod 4.8).

Během léčebného období se má sledovat počet bílých krvinek. Při dlouhodobé těžké lymfopenii ($< 0,5 \times 10^9$ buněk/l trvající 1 týden nebo déle) se musí léčba přerušit (viz bod 4.8).

Hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených přípravkem Teizeild se vyskytly akutní hypersenzitivní reakce včetně sérové nemoci, angioedému, kopřivky, vyrážky, zvracení a bronchospasmu. Generalizované kožní reakce a anafylaxe se objevily u alespoň jednoho pacienta (viz bod 4.8). Pokud se objeví těžké hypersenzitivní reakce, musí se užívání přípravku Teizeild přerušit a okamžitě se má zahájit léčba.

Očkování

Bezpečnost imunizace živými atenuovanými vakcínami u pacientů léčených přípravkem Teizeild nebyla studována. Přípravek Teizeild může navíc narušovat imunitní odpověď na očkování a snižovat účinnost vakcíny.

- Všechna očkování odpovídající věku je třeba aplikovat před zahájením léčby přípravkem Teizeild (viz bod 4.2).
- Očkování inaktivovanou nebo mRNA vakcínou se nedoporučuje během 2 týdnů před léčbou, během léčby nebo až 6 týdnů po dokončení léčby.
- Očkování živými atenuovanými vakcínami se nedoporučuje během 8 týdnů před zahájením léčby, během léčby nebo až 52 týdnů po dokončení léčby.

Monitorování glukózy

Hladina glukózy v krvi, stejně jako známky a příznaky hypoglykemie nebo hyperglykemie mají být monitorovány a diabetes léčen v souladu s aktuálními doporučeními klinické praxe.

Další okolnosti

Pacienti nesmí mít diabetes 2. typu (DM2T) nebo sekundární dysglykémii související s jiným onemocněním, než je DM1T (např. diabetes způsobený léčivými přípravky nebo operací, monogenní diabetes).

Edukační materiály / Bezpečnostní materiály

Zdravotničtí pracovníci, kteří se podílejí na léčbě pacientů léčených přípravkem Teizeild, musí být obeznámeni s dostupnými návody pro bezpečné používání tohoto přípravku a informovat pacienty o možných rizicích spojených s používáním přípravku Teizeild.

- Pokyny pro minimalizaci rizik pro zdravotnické pracovníky: Příručka pro zdravotnické pracovníky
- Pokyny pro minimalizaci rizik pro pacienty: Příručka pro pacienty – pacientům ji poskytnou zdravotničtí pracovníci

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Přípravek Teizeild se podává v 0,9% intravenózním roztoku chloridu sodného (viz bod 6.6).

Polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,10 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,05 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Přípravek Teizeild má být podáván s opatrností u pacientů současně užívajících léčivé přípravky, které jsou spojeny s významnými jaterními abnormalitami, cytopeniemi a jinými imunitními modulacemi.

U přípravku Teizeild se může vyskytnout syndrom uvolnění cytokinů doprovázený mírným a přechodným zvýšením koncentrace IL-6.

Nepředpokládá se, že by přípravek Teizeild měl jakékoliv relevantní lékové interakce zprostředkované cytochromem P450.

Přípravek Teizeild může narušovat imunitní odpověď na očkování (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby teplizumabem a po dobu 30 dnů po poslední dávce léčby používat účinnou antikoncepci. Přípravek Teizeild se nedoporučuje u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o užívání teplizumabu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Teizeild se během těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda je teplizumab vylučován do lidského mateřského mléka. Toxikologické údaje u zvířat naznačují vylučování teplizumabu do mléka laktujících myší (viz bod 5.3). Nelze vyloučit riziko pro kojené novorozence/děti. Během léčby přípravkem Teizeild a po dobu 30 dnů po poslední dávce léčby má být kojení přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinku teplizumabu na fertilitu. Fertilita a reprodukční schopnost nebyly u samic a samců myší léčených surogátní protilátkou proti myšimu CD3 ovlivněny (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Teizeild má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Byla hlášena únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly lymfopenie (75 %), leukopenie (58 %), neutropenie (37 %) a vyrážka (36 %). Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem byl syndrom uvolnění cytokinů (0,9 %). Další závažné nežádoucí účinky zahrnovaly zvýšení alaninaminotransferázy (0,2 %), zvýšení aspartátaminotransferázy (0,2 %), lymfopenii (0,2 %), neutropenii (0,2 %) a infekce (0,2 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů v souhrnné analýze bezpečnosti z klinických studií a po uvedení přípravku na trh, jsou uvedeny v tabulce 1 podle tříd orgánových systémů MedDRA a jsou rozděleny do kategorií četnosti: velmi časté: ($\geq 1/10$), časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté: ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné: ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné: ($< 1/10\,000$), není známo: (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Četnost			Není známo
	Velmi časté	Časté	Méně časté	
Infekce a infestace			Infekce ¹	Reaktivace infekce způsobené virem Epstein-Barrové
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfopenie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, snížený hemoglobin	Eozinofilie		
Poruchy imunitního systému		Syndrom uvolnění cytokinů	Hypersenzitivita ¹	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy			
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení	Průjem, bolest břicha		
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza	Zvýšený bilirubin		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka, pruritus	Makulopapulózní vyrážka, svědící vyrážka, kopřivka, kožní exfoliace		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, únava	Třesavka		Bolest, onemocnění

¹ Hlášeno jako závažný nežádoucí účinek – viz “Popis vybraných nežádoucích účinků”.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom uvolnění cytokinů (CRS)

Ve studii TN-10 byl CRS hlášen u 2 % pacientů léčených přípravkem Teizeild.

V souhrnu 7 klinických studií se u 6 % pacientů léčených přípravkem Teizeild rozvinul CRS, z toho u 14 % pacientů byl CRS hlášen jako závažný nežádoucí účinek (viz bod 4.4). Zvýšení jaterních aminotransferáz bylo pozorováno častěji u pacientů léčených přípravkem Teizeild, u kterých se vyskytl CRS.

Závažné infekce

Ve studii TN-10 byly závažné infekce (flegmóna, gastroenteritida, pneumonie, infekce ran) hlášeny u 9 % pacientů léčených přípravkem Teizeild.

V souhrnu 7 klinických studií byly závažné infekce hlášeny u 3,1 % pacientů léčených přípravkem Teizeild, včetně gastroenteritidy, flegmóny, pneumonie, abscesu, sepse a infekční mononukleózy.

Lymfopenie

Ve studii TN-10 byla lymfopenie hlášena u 73 % pacientů léčených přípravkem Teizeild. Průměrný nejnížší počet lymfocytů se objevil 5. den léčby, se zotavením a návratem k výchozím hodnotám do 6. týdne (viz bod 4.4).

V souhrnu 7 klinických studií se těžká lymfopenie ($< 0,5 \times 10^9$ buněk/l) trvající 1 týden nebo déle vyskytla u 2 % pacientů léčených přípravkem Teizeild a 0,5 % pacientů kvůli lymfopenii trvale ukončilo léčbu.

Vyrážka a hypersenzitivní reakce

Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u přípravku Teizeild ve studii TN-10. Sérová nemoc byla pozorována u 2 % pacientů léčených přípravkem Teizeild.

V souhrnu 7 klinických studií u pacientů:

- Anafylaxe (s hypoxií a bronchospasmem) byla pozorována u jednoho pacienta léčeného přípravkem Teizeild, který byl hospitalizován.
- Angioedém (periorbitální a obličejový) byl pozorován u 0,2 % pacientů léčených přípravkem Teizeild.
- Periferní a generalizovaný edém byl hlášen u 1,2 % pacientů léčených přípravkem Teizeild.
- Vyrážka byla pozorována u 36 % pacientů léčených přípravkem Teizeild. Celkem 0,3 % pacientů léčených přípravkem Teizeild mělo závažnou vyrážku.
- Kopřivka byla hlášena u 2,7 % pacientů léčených přípravkem Teizeild.
- Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u 1 % pacientů léčených přípravkem Teizeild. Méně než 0,1 % pacientů léčených přípravkem Teizeild mělo závažné hypersenzitivní reakce.

Snížení hemoglobinu a trombocytopenie

V souhrnu 7 klinických studií bylo snížení hemoglobinu hlášeno u 23 % pacientů léčených přípravkem Teizeild a trombocytopenie byla hlášena u 17 % pacientů léčených přípravkem Teizeild; k zotavení došlo během 2 až 4 týdnů léčby. V klinických studiích přerušilo léčbu kvůli hemoglobinu nižšímu než 85 g/l (nebo snížení o více než 20 g/l na hodnotu nižší než 100 g/l) 1,2 % pacientů léčených přípravkem Teizeild a 1 % pacientů přerušilo léčbu přípravkem Teizeild kvůli počtu trombocytů nižšímu než 50×10^9 trombocytů/l.

Zvýšení jaterních enzymů a bilirubinu

Zvýšení jaterních enzymů a bilirubinu bylo pozorováno u pacientů léčených přípravkem Teizeild, a to jak v kontextu CRS, tak u pacientů bez CRS. Podle laboratorních analýz došlo u 7,8 % pacientů léčených přípravkem Teizeild k dosažení maximální hodnoty ALT více než trojnásobku ULN. U AST

se u 5,3 % pacientů léčených přípravkem Teizeild vyskytla maximální hodnota AST více než trojnásobku ULN. Většina zvýšení jaterních enzymů byla přechodná a odezněla za 1-2 týdny po léčbě.

Imunogenita

Pozorovaná incidence protilátek proti léku (*Anti-Drug Antibodies* - ADA) je vysoce závislá na citlivosti a specifitě testu. Rozdíly v metodách testování vylučují smysluplné srovnání incidence protilátek proti léku ve studiích popsanych níže s incidencí protilátek proti léku v jiných studiích.

V placebem kontrolované studii u pacientů ve věku od 8 let s diabetem 1. typu ve 2. stadiu (studie TN-10) (viz bod 5.1) se přibližně u 57 % pacientů léčených přípravkem Teizeild vytvořily protilátky proti teplizumabu, z nichž u 46 % se vyvinuly neutralizační protilátky.

Na základě dostupných údajů nelze učinit žádný definitivní závěr, který by charakterizoval účinky ADA na farmakokinetiku, farmakodynamiku nebo účinnost přípravku Teizeild.

Pediatrická populace

Údaje o imunogenitě u dětí mladších 8 let nebyly stanoveny.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S předávkováním teplizumabem nejsou žádné klinické zkušenosti.

Pro předávkování přípravkem Teizeild není známo žádné specifické antidotum. V případě předávkování je nutné u pacienta sledovat známky a příznaky nežádoucích účinků a okamžitě přijmout veškerá vhodná opatření. Postupuje se na základě klinického posouzení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antidiabetika, ATC kód: A10XX01.

Mechanismus účinku

Teplizumab se váže na CD3 (buněčný povrchový antigen přítomný na T-lymfocytech) a oddaluje progresi onemocnění u pacientů ve 2. stadiu DM1T. Mechanismus může zahrnovat částečnou agonistickou signalizaci vedoucí k deaktivaci autoreaktivních CD8+ T-lymfocytů a snížení imunitně zprostředkované destrukce beta-buněk. Teplizumab vede ke zvýšení podílu vyčerpaných CD8+ T-buněk v periferní krvi.

Farmakodynamické účinky

Klinické studie prokázaly, že teplizumab se během léčby váže na molekuly CD3 na povrchu CD4+ a CD8+ T-buněk s internalizací komplexu teplizumab/CD3 z povrchu T-buněk. Farmakodynamické účinky zahrnují přechodnou lymfopenii se snížením počtu cirkulujících T-buněk, s nejnižší hodnotou v 5. dni dávkování během 14denního cyklu léčby teplizumabem (viz bod 4.4). Vztah expozice-odpověď na teplizumab a časový průběh farmakodynamické odpovědi na bezpečnost a účinnost teplizumabu nebyly plně charakterizovány.

Cílová populace pacientů

Teplizumab je indikován u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 8 let s diagnózou DM1T ve 2. stadiu.

2. stadium DM1T potvrzeno:

- nejméně dvěma pozitivními autoprotilátkami proti pankreatickým ostrůvkům
- dysglykemií bez zjevné hyperglykemie

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost teplizumabu byla hodnocena v následující studii:

Studie TN-10

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, příhodami řízená, placebem kontrolovaná studie u 76 pacientů ve věku 8 až 49 let s diabetem 1. typu ve 2. stadiu (DM1T). Druhé stadium DM1T bylo definováno jako přítomnost obou následujících znaků:

1. Dvě nebo více z následujících autoprotilátek proti pankreatickým ostrůvkům:
 - Autoprotilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové 65 (*Glutamic Acid Decarboxylase* – GAD)
 - Autoprotilátky proti inzulinu (*Insulin Autoantibody* – IAA)
 - Autoprotilátky proti antigenu 2 souvisejícímu s inzulinomem (*Insulinoma-Associated antigen 2 Autoantibody* – IA-2A)
 - Autoprotilátka proti zinkovému transportéru 8 (*Zinc Transporter 8 Autoantibody* – ZnT8)
 - Autoprotilátky proti buňkám pankreatických ostrůvků (*Islet Cell Autoantibody* – ICA)
2. Dysglykemie při orálním glukózovém tolerančním testu

V této studii byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 do skupiny léčené teplizumabem nebo placebem jednou denně intravenózní infuzí po dobu 14 dnů. Dvě léčebné skupiny byly:

- Skupina 1: Denní intravenózní dávky 51 mikrogramů/m², 103 mikrogramů/m², 207 mikrogramů/m² a 413 mikrogramů/m² ve dnech studie 0 až 3, a 1 dávka 826 mikrogramů/m² ve dnech studie 4 až 13. Celková dávka pro 14denní cyklus byla přibližně 9 034 mikrogramů/m².
- Skupina 2: Pouze intravenózně podávané placebo.

Pacienti ve skupině s teplizumabem měli celkovou expozici léku, která byla srovnatelná s celkovou expozicí léku dosaženou při doporučeném celkovém dávkování teplizumabu (viz bod 4.2). Primárním cílovým parametrem účinnosti v této studii byla doba od randomizace do vývoje diagnózy 3. stadia DM1T.

Výchozí charakteristiky pacientů

V této studii bylo 45 % žen a medián věku byl 14 let (72 % bylo ve věku < 18 let). Charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Výchozí charakteristiky dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 8 let s diabetem 1. typu ve 2. stadiu (studie TN-10) ¹

	Teplizumab n=44	Placebo n=32
Věková skupina		
≥ 18 let	34 %	19 %
< 18 let	66 %	81 %
Pediatrická věková skupina, kvartily		
8 až < 11 let	21 %	25 %
11 až < 14 let	27 %	31 %
14 až < 18 let	18 %	25 %
Glukóza, mg/dl²		
medián (min, max)	165 (115, 207)	154 (103, 200)
OGTT 30 minut, medián (min, max)	161 (99, 237)	165 (121, 223)
OGTT 60 minut, medián (min, max)	186 (97, 244)	173 (77, 233)
OGTT 90 minut, medián (min, max)	175 (98, 242)	159 (82, 244)
OGTT 120 minut, medián (min, max)	152 (87,240)	144 (81,217)
HbA1c, %		
medián (min, max)	5,2 (4,6; 6,1)	5,3 (4,3; 5,6)
HLA-DR3/DR4		
DR3 i DR4	25 %	22 %
Pouze DR3	23 %	25 %
Pouze DR4	36 %	44 %
Ani DR3, ani DR4	11 %	9 %
Nebylo analyzováno	5 %	0
Pozitivní typ autoprotilátek		
GAD65	91 %	88 %
IAA	43 %	34 %
IA-2A	59 %	75 %
ICA	66 %	88 %
ZnT8	73 %	75 %
Pozitivní autoprotilátky (N)		
1	2 %	0
2	27 %	22 %
3	25 %	16 %
4	27 %	44 %
5	18 %	19 %

¹ Populace se záměrem léčit (*Intent To Treat* - ITT)

² Údaje o glukóze jsou hodnoty plochy pod křivkou koncentrace v čase (AUC) z orálního glukózového tolerančního testu.

Zkratky: HbA1c=hemoglobin A1c, SD=směrodatná odchylka, HLA=lidský leukocytární antigen,

GAD65=autoprotilátka proti dekarboxyláze kyseliny glutamové 65 (*Glutamic Acid Decarboxylase* - GAD),

IAA=autoprotilátka proti inzulinu, IA-2A=autoprotilátka proti antigenu 2 souvisejícímu s inzulinomem,

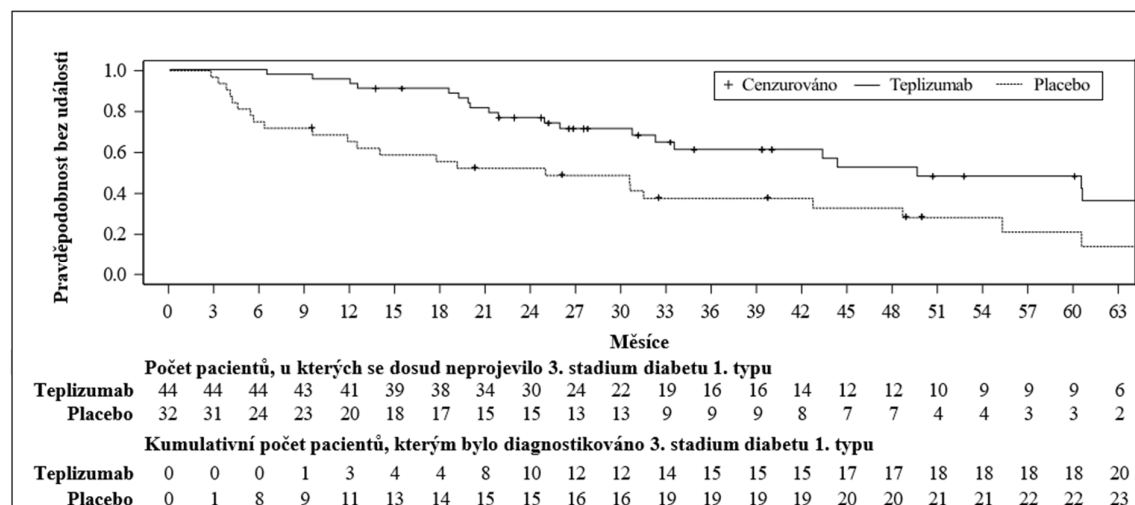
ZnT8=autoprotilátka proti zinkovému transportéru 8, ICA=autoprotilátka proti buňkám pankreatických ostrůvků (*Islet Cell Autoantibody* - ICA).

Výsledky účinnosti

Ve studii TN-10 bylo 3. stadium diabetu 1. typu diagnostikováno u 20 (45 %) pacientů léčených teplizumabem a u 23 (72 %) pacientů léčených placebem. Coxův model proporcionálních rizik, stratifikovaný podle věku a hodnot orálního glukózového tolerančního testu při randomizaci, prokázal, že medián doby od randomizace do diagnózy 3. stadia diabetu 1. typu byl 50 měsíců ve skupině s teplizumabem a 25 měsíců ve skupině s placebem, s rozdílem 25 měsíců. Při mediánu doby sledování 51 měsíců vedla léčba teplizumabem ke statisticky významnému oddálení vývoje 3. stadia diabetu 1. typu, poměr rizik 0,41 (95% CI: 0,22 až 0,78; p=0,0066) (obrázek 1).

Studie TN-10 nebyla navržena tak, aby hodnotila, zda existují rozdíly v účinnosti mezi podskupinami na základě demografických charakteristik nebo výchozích charakteristik onemocnění.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka doby do diagnózy 3. stadia diabetu 1. typu u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 8 let s diabetem 1. typu ve 2. stadiu podle léčebné skupiny (studie TN-10)¹



¹ ITT populace

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Teizeild obsahujícím teplizumab u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v prevenci 3. stadia diabetu mellitu 1. typu v souladu s plánem pediatrického výzkumu (PIP) EMEA-000524-PIP02-24 ve schválené indikaci (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nepředpokládá se, že by koncentrace teplizumabu v ustáleném stavu byly dosaženy během 14denního cyklu podávání teplizumabu.

Absorpce

Nejsou k dispozici žádné informace o absorpci, protože teplizumab se podává intravenózně.

Distribuce

Nebyly provedeny žádné studie vazby na proteiny, protože teplizumab je monoklonální protilátka.

Metabolismus

Předpokládá se, že teplizumab je metabolizován katabolickými cestami na malé peptidy.

Eliminace

Zdánlivý eliminační poločas teplizumabu je přibližně 3 dny.

Zvláštní populace

Věk

V závislosti na věku (8 až 35 let) nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice teplizumabu.

Pohlaví

Na základě pohlaví nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice teplizumabu.

Rasa

Na základě rasových skupin (běloši, Asijci) nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice teplizumabu.

Tělesná hmotnost

Dávkování založené na BSA normalizuje expozici teplizumabu napříč tělesnými hmotnostmi.

Porucha funkce ledvin

Specifické studie hodnotící farmakokinetiku teplizumabu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny.

Porucha funkce jater

Specifické studie hodnotící farmakokinetiku teplizumabu u pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny.

Pediatrická populace

Farmakokinetika teplizumabu u dětí do 8 let nebyla stanovena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící genotoxický potenciál teplizumabu, včetně mutagenního. Neočekává se, že by teplizumab jako protilátka interagoval přímo s DNA. Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie hodnotící kancerogenní potenciál teplizumabu. Na základě posouzení závažnosti důkazů a předpokládaného dlouhodobého imunomodulačního mechanismu účinku nelze zcela vyloučit velmi nízké potenciální riziko kancerogenity.

Vývojová a reprodukční toxicita

Neklinické studie provedené na myších s použitím surogátní protilátky namířené proti myšímu CD3 naznačují přímou nebo nepřímou škodlivost pro těhotenství a embryonální/fetální vývoj.

Ve studii embryofetální vývojové toxicity byly březím myším podávány subkutánní injekcí dávky 0; 0,03; 0,3 nebo 20 mg/kg v 6., 10. a 14. dni březosti. Ve skupině s dávkou 20 mg/kg došlo ke zvýšení postimplantačních ztrát, za přítomnosti maternální toxicity.

Ve studii prenatální a postnatální vývojové toxicity u březích myší, ve které byla surogátní protilátka podávána každé 3 dny od 6. dne gestace do 19. dne laktace v dávkách 0; 0,3; 3 nebo 20 mg/kg, nebyla pozorována žádná maternální toxicita ani zvýšený výskyt postimplantačních ztrát. U potomků bylo při dávce 20 mg/kg pozorováno snížení populace T-buněk a zvýšení počtu B-buněk, a snížení adaptivní imunitní odpovědi na hemocyanin z keyhole limpetu (*Keyhole Limpet Hemocyanin* – KLH) v postnatálních dnech 35 a 84. Surogátní protilátka byla přítomna v séru potomků při hladině nižší než 1,5 % mateřského séra při vysoké dávce. U potomků samic, kterým byla podávána dávka 20 mg/kg, byl pozorován trend ke snížení fertility.

Fertilita a reprodukční schopnost nebyly ovlivněny u samic a samců myší, kterým byla podávána myší surogátní protilátka proti myšímu CD3 subkutánní cestou v dávkách až 20 mg/kg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrogenfosforečnan sodný
Polysorbát 80 (E 433)
Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. Nepodávejte přípravek Teizeild současně s jinými léčivými přípravky stejnou intravenózní linkou.

Nekompatibilní materiály

- Infuzní vaky z kopolymeru ethylenu a propylenu (EPC) a polypropylenu (PP) pro intravenózní infuzi
- Infuzní sety chráněné před světlem
- Pro dávku přípravku Teizeild < 68 mikrogramů: směs polyethylenu (PE) a polyolefinu (PO).

Tento léčivý přípravek má být připraven a podáván podle pokynů v bodech 4.2 a 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Po naředění

Infuzní vaky pro intravenózní použití

Chemická, fyzikální a mikrobiální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 6 hodin při uchovávání při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 6 hodin při uchovávání při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C).

Infuze prostřednictvím injekční stříkačky

Chemická, fyzikální a mikrobiální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 12 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C až 8 °C), poté maximálně na dobu 6 hodin při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 12 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C až 8 °C), poté ne více než 6 hodin při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte ve svislé poloze.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Teizeild se dodává ve 2ml injekční lahvičce z borosilikátového skla třídy 1 s butylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s barevným polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 1, 10 nebo 14 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava k intravenóznímu podání

- Přípravek Teizeild musí být před použitím naředěn. To vyžaduje postup ředění ve dvou krocích.
- Při přípravě k naředění injekční lahvičku před použitím vizuálně zkontrolujte (roztok musí být čirý a bezbarvý). Nepoužívejte, pokud jsou v ní viditelné částice nebo zabarvení.
- Při přípravě používejte aseptickou techniku. Každá injekční lahvička je určena pouze pro jednotlivou dávku.
- Infuzi zahajte ihned po naředění. Není-li přípravek použit okamžitě, uchovávejte naředěný infuzní roztok (viz bod 6.3).

Krok 1: Počáteční ředění (1:10)

- Připravte si 18 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) ve:
 - sterilní skleněné injekční lahvičce
 - nebo
 - sterilním infuzním vaku z polyvinylchloridu (PVC) s di-(2-ethylhexyl)ftalátem (DEHP)
 - nebo
 - sterilní injekční stříkačce (polypropylen (PP), polykarbonát (PC) nebo sklo)
- Sejměte víčko z injekční lahvičky – toto je čas zahájení přípravy (viz bod 6.3).

Na základě požadavků na dávkování podle BSA (např. > 1,94 m²) mohou být ve dnech 5 až 14 zapotřebí dvě (2) injekční lahvičky přípravku Teizeild.

V takovém případě se ujistěte, že celá dávka pro každý den je obsažena v jednom (1) infuzním vaku nebo stříkačce:

- připravte dva (2) roztoky k ředění
- přidejte kumulativní objem vypočítané dávky do jednoho infuzního vaku nebo stříkačky
- Natáhněte 2 ml přípravku Teizeild z injekční lahvičky a pomalu je přidejte k 18 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Jemně promíchejte pomalým kroužením injekční lahvičkou nebo převrácením infuzního vaku nebo injekční stříkačky. Výsledný naředěný roztok o objemu 20 ml obsahuje teplizumab v koncentraci 100 mikrogramů (µg)/ml.
- Před léčbou vypočítejte BSA pacienta (např. pomocí Mostellerova vzorce).
- Pomocí BSA pacienta vypočtete dávku na základě dne léčby (viz bod 4.2).

$$\text{Dávka (x µg)} = \text{úroveň denní dávky} \left(\frac{\text{x µg}}{\text{m}^2} \right) \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

- Vypočtete objem roztoku přípravku Teizeild o koncentraci 100 µg/ml (připraveného v kroku 1), který bude dále naředěn v kroku 2.

$$\text{Objem počátečního ředění, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dávka (x µg)}}{100}$$

Krok 2: Konečné naředění

Existují dvě různé metody intravenózního podání konečného naředění: infuzní vak nebo injekční stříkačka pro infuzi injekční pumpou. V závislosti na zvolené metodě použijte příslušný výpočet.

- Infuzní vak pro intravenózní podání:
 - Pomocí injekční stříkačky vhodné velikosti (např. 5 ml) odeberte objem naředěného roztoku potřebného pro vypočítanou denní dávku pro daný den z roztoku o koncentraci 100 µg/ml (viz krok 1: Počáteční ředění (1:10)).
 - Pomalu přidejte obsah injekční stříkačky obsahující dávku do infuzního vaku (z PVC s DEHP) obsahujícího 25 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Infuzní vak jemně převracejte, aby se roztok dostatečně promíchal. Netřepejte.
 - Infuzní podání trvá minimálně 30 minut. Rychlost infuze může být z důvodu snášenlivosti pacienta snížena.
- Injekční stříkačka (PP, PC nebo sklo) pro intravenózní infuzi injekční pumpou [koncentrační rozmezí 15 µg/ml až 60 µg/ml]:
 - Vypočtete maximální objem, který lze podat pro vypočítanou dávku (na základě dne léčby, dávky a BSA pacienta) za použití minimální koncentrace infuze 15 µg/ml.

$$\text{Objem}_{\text{Infuze}}(\text{ml}) = \frac{\text{Dávka (x µg)}}{\text{Minimální koncentrace infuze 15 µg/ml}}$$

- Vypočtete objem fyziologického roztoku, který má být přidán do infuzní stříkačky:
 - a) Pokud je vypočítaný maximální objem, který má být podán, ≤ 60 ml:

$$\text{Objem}_{\text{Fyziol. roztok}}(\text{ml}) = \text{Objem}_{\text{Infuze}}(\text{ml}) - \text{Objem}_{\text{počáteční ředění, 1:10}}(\text{ml})$$
 - b) Pokud vypočtený maximální objem, který má být podán, přesáhne 60 ml – maximální objem infuze je omezen na 60 ml.

$$\text{Objem}_{\text{Fyziol. roztok}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Objem}_{\text{počáteční ředění, 1:10}}(\text{ml})$$
- Odměřte příslušný objem fyziologického roztoku a přeneste jej do infuzní stříkačky.
- Pomocí injekční stříkačky vhodné velikosti (např. 5 ml) odeberte objem naředěného roztoku přípravku Teizeild vypočítaný výše (viz objem počátečního naředění, 1:10) a přidejte jej do infuzní stříkačky.
- Jemně převracejte infuzní stříkačku, aby se roztok dostatečně promíchal. Netřepejte.

- Připojte infuzní stříkačku k injekční pumpě. Injekční pumpa by měla umožňovat nízké rychlosti pro pomalé podání (rychlost 1 ml/hod).
- Infuzi zahajte pomocí injekční pumpy – **infuzní stříkačku nestlačujte ručně**. Vypočtěte rychlost infuze (aby bylo zajištěno podávání po dobu minimálně 30 minut). Maximální rychlost infuze má být 2 ml/min (maximálně 120 ml/hod). Skutečná rychlost se bude lišit v závislosti na objemu infuze, jak je uvedeno níže.

$$\text{Rychlost infuze (ml/minutu)} = \frac{\text{Objem}_{\text{Infuze}}(\text{ml})}{30 \text{ minut}}$$

- Infuzní podání trvá minimálně 30 minut. Rychlost může být z důvodu snášenlivosti pacienta snížena.

Tyto kroky je možné provést, pokud k přípravě naředěného roztoku použijete sterilní skleněnou injekční lahvičku namísto injekční stříkačky (pro intravenózní infuzi injekční pumpou). V rámci výpočtů je třeba zvážit přeplnění.

Likvidace

Nepoužitá část zbývajících naředěného roztoku přípravku Teizeild v infuzním vaku z PVC s DEHP, injekční stříkačce nebo sterilní skleněné injekční lahvičce musí být zlikvidována.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/25/1998/001
EU/1/25/1998/002
EU/1/25/1998/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

AGC Biologics
21511 23rd Drive SE
Bothell, WA 98021
USA

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v článku 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- Na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- Při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku Teizeild na trh v jednotlivých členských státech se držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí dohodnout s příslušnou národní regulační autoritou na obsahu a formě edukačního materiálu, včetně způsobu komunikace, distribuce a dalších souvisejících aspektů.

Edukační materiál je zaměřen na poskytování informací o rizicích spojených s používáním přípravku Teizeild a na to, jak je zvládat.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby ve všech členských státech, kde je přípravek Teizeild uveden na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci (HCP) a pacienti/pečovatelé, u nichž se očekává, že budou přípravek Teizeild předepisovat, vydávat nebo používat, přístup k následujícím edukačním a bezpečnostním materiálům, nebo aby jim byly tyto materiály poskytnuty. Materiály budou šířeny prostřednictvím profesních organizací:

- Pokyny pro minimalizaci rizik pro zdravotnické pracovníky: Příručka pro zdravotnické pracovníky
- Pokyny pro minimalizaci rizik pro pacienty: Příručka pro pacienty

Příručka pro zdravotnické pracovníky

Cílem je zajistit, aby při předepisování a zahájení léčby teplizumabem proběhl rozhovor mezi předepisujícím/ošetřujícím zdravotnickým pracovníkem a pacientem/zákonným zástupcem o konkrétních informacích a důležitých doporučeních souvisejících s léčbou teplizumabem. Tyto informace se týkají následujících bezpečnostních rizik:

- syndrom uvolnění cytokinů,
- lymfopenie,
- závažné infekce.

Příručka pro zdravotnické pracovníky obsahuje následující klíčové prvky:

- informace týkající se požadavku na premedikaci pacientů, sledování celkového krevního obrazu a jaterních enzymů před léčbou, v jejím průběhu i po jejím ukončení,
- pokyny k očkování před zahájením léčby nebo po jejím ukončení.

Příručka pro pacienty

Cílem této příručky je zajistit, aby pacienti léčení teplizumabem a jejich zákonní zástupci věděli o rizicích souvisejících s užíváním teplizumabu a aby byli schopni rozpoznat známky a příznaky, které na tato rizika mohou upozorňovat.

Při zahájení léčby obdrží pacient/zákonný zástupce od zdravotnického pracovníka příručku pro pacienty (pacient si ji má ponechat a má být schopen ji sdílet s dalšími zdravotnickými pracovníky zapojenými do své léčby). V zemích, kde je příručka dostupná, si ji mohou zdravotničtí pracovníci stáhnout. Příručka pro pacienty pomáhá pacientovi rozpoznat následující bezpečnostní rizika:

- syndrom uvolnění cytokinů,
- lymfopenie,
- závažné infekce.

Příručka pro pacienty obsahuje následující klíčové prvky:

- informace, které pacienta poučí o známkách/příznacích, které mohou naznačovat tato rizika, a o nutnosti hlásit je v případě výskytu okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře,
- pokyny k očkování před zahájením léčby nebo po jejím ukončení,
- doporučení, aby si pacienti/jejich zákonný zástupce důkladně přečetli příbalovou informaci (PL).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Teizeild 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
teplizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 mg teplizumabu ve 2 ml koncentrátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrogenfosforečnan sodný, polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, voda pro injekci. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička, 2 mg/2 ml
10 injekčních lahviček, 2 mg/2 ml
14 injekčních lahviček, 2 mg/2 ml

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.
Intravenózní podání po naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
[QR kód bude přiložen]
teizeild.info.sanofi

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Doba použitelnosti po naředení je uvedena v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte ve svislé poloze.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/25/1998/001 1 injekční lahvička

EU/1/25/1998/002 10 injekčních lahviček

EU/1/25/1998/003 14 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Teizeild 1 mg/ml sterilní koncentrát
teplizumab
Intravenózní podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 mg/2 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Teizeild 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok teplizumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Teizeild a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám přípravek Teizeild bude podán
3. Jak se přípravek Teizeild podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Teizeild uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Teizeild a k čemu se používá

Teizeild je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku teplizumab. Teplizumab je monoklonální protilátka, což je typ bílkoviny, která byla vyvinuta tak, aby rozpoznala cíl a navázala se na něj.

Přípravek Teizeild je určen k léčbě dospělých a dětí ve věku od 8 let, kteří mají 2. stadium diabetu 1. typu (DM1T). U těchto pacientů se užívá k oddálení nástupu 3. stadia DM1T.

Diabetes (cukrovka) 1. typu (DM1T) je autoimunitní onemocnění, ke kterému dochází, když Váš imunitní systém (přirozená obrana těla) chybně napadá buňky slinivky břišní (nazývané beta buňky), které vytvářejí inzulin (hormon, který reguluje množství glukózy (cukru) v krvi). Postupem času to vede k úplnému nedostatku inzulinu v těle.

DM1T se vyvíjí ve třech stádiích. V 1. stadiu DM1T jsou hladiny cukru v krvi normální a nemáte žádné příznaky. Ve 2. stadiu DM1T se hladiny cukru v krvi začínají zvyšovat a stávají se abnormálními. Ve 3. stadiu DM1T si tělo nedokáže samo vytvořit dostatek inzulinu k regulaci hladiny cukru v krvi a ke zvládnutí tohoto stavu potřebujete léčbu inzulinem.

Před zahájením léčby přípravkem Teizeild lékař potvrdí, že máte 2. stadium DM1T, a to tak, že se ujistí, že máte pozitivní test na 2 nebo více autoprotilátek (typ proteinu produkovaného imunitním systémem, který ukazuje na autoimunitní destrukci beta buněk ve slinivce břišní) a že máte dysglykémii bez přetrvávající vysoké hladiny cukru v krvi (zjevná hyperglykémie).

Léčivá látka v přípravku Teizeild, teplizumab, se váže na aktivační molekulu na povrchu T-buněk (typ bílých krvinek) známou jako CD3. Vazbou na CD3 teplizumab deaktivuje T-buňky, které napadají a ničí beta buňky, což napomáhá zachovat funkci beta buněk a zpomaluje progresi DM1T.

Máte-li jakékoli otázky týkající se toho, jak přípravek Teizeild účinkuje, nebo ohledně Vaší léčby přípravkem Teizeild, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám přípravek Teizeild bude podán

Přípravek Teizeild Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na teplizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem ještě předtím, než Vám bude přípravek Teizeild podán, o svém zdravotním stavu, včetně případů, kdy:

- máte závažnou infekci – nebo infekci, která neodeznívá nebo která se stále vrací.
- jste v nedávné době podstoupil(a) nebo plánujete očkování. Přípravek Teizeild může ovlivnit, jak dobře očkování účinkuje. Před očkovaním informujte svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka, že jste léčen(a) přípravkem Teizeild. V závislosti na typu vakcíny Vám lékař řekne, kdy můžete bezpečně dostat jakoukoli vakcínu před a po léčbě přípravkem Teizeild.

Po podání přípravku Teizeild

Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud máte kterýkoli z následujících příznaků:

- Horečka, pocit na zvracení, únava, bolest hlavy, bolest svalů (myalgie), bolest kloubů (artralgie) nebo zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi, což mohou být známky a příznaky závažného stavu známého jako syndrom uvolnění cytokinů (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- Horečka, třesavka, únava, pocit na zvracení, zvracení, kašel, dušnost, bolest na hrudi, otok lymfatických uzlin nebo bolestivá, oteklá bulka, která je teplá (absces). Může se jednat o příznaky infekce (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- Kopřivka, vyrážka, bolest nebo otok kloubů, svědění, závrať, sípání, potíže s dýcháním nebo otok jazyka a rtů. Může se jednat o příznaky alergických reakcí (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Přípravek Teizeild může snižovat počet lymfocytů, což je typ bílých krvinek, které pomáhají bojovat s infekcemi (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Před zahájením léčby a během léčby přípravkem Teizeild Vám lékař provede krevní testy, aby zkontroloval játra a kompletní krevní obraz.

Příručka pro pacienty

Lékař Vám poskytne příručku pro pacienty, která obsahuje informace o možných nežádoucích účincích, jejich příznacích, a pokyny, co dělat, pokud se nežádoucí účinky objeví. Přečtěte si ji pečlivě a zeptejte se svého lékaře, pokud máte jakékoli otázky týkající se Vaší léčby.

Děti

Bezpečnost a účinnost přípravku Teizeild u dětí do 8 let nebyla stanovena.

Další léčivé přípravky a přípravek Teizeild

Informujte svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka o lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo plánujete užívat.

Těhotenství a kojení

Informujte svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět. Přípravek Teizeild může poškodit Vaše nenarozené dítě.

- Přípravek Teizeild se nedoporučuje v těhotenství a u žen, které mohou mít děti a nepoužívají antikoncepci (ochranu proti početí).

Informujte svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka, pokud kojíte nebo plánujete kojit. Není známo, zda přípravek Teizeild přechází do mateřského mléka a zda může poškodit Vaše dítě.

- Během léčby přípravkem Teizeild a po dobu 30 dnů po poslední dávce se doporučuje kojení přerušit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Teizeild má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se cítíte unavený(á) (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“), neřid'te ani neobsluhujte stroje dříve, než se poradíte se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Přípravek Teizeild obsahuje sodík a polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,10 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,05 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo Vaše dítě jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Teizeild podává

Přípravek Teizeild Vám podá zdravotnický pracovník, který má přístup k odpovídající lékařské podpoře potřebné k zvládnutí závažných nežádoucích účinků. Přípravek Teizeild se podává formou infuze (kapačky) do žíly (intravenózně (i.v.)).

Lékař určí dávku přípravku Teizeild na základě Vaší plochy povrchu těla, což je způsob měření celkové plochy kůže.

Jak často je přípravek Teizeild podáván

Infuze přípravku Teizeild Vám bude podávána jednou denně po dobu 14 dnů. Každá infuze bude trvat minimálně 30 minut.

Během prvních 5 dnů léčby Vám lékař nebo zdravotní sestra podá další léky (k užití ústy) ke snížení rizika vzniku syndromu uvolnění cytokinů.

Tyto léky zahrnují:

- ibuprofen nebo naproxen – nebo jiné léky proti horečce, jako je paracetamol
- antihistaminikum – lék používaný k léčbě alergií
- lék proti nevolnosti (pocitu na zvracení).

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Teizeild, než mělo

Pokud Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Teizeild, lékař bude léčit a sledovat možné nežádoucí účinky.

Pokud vynecháte infuzi přípravku Teizeild

Pokud vynecháte plánovanou infuzi, lékař nebo zdravotní sestra bude pokračovat v léčbě následující plánovaný den. Ve stejný den nedostanete 2 infuze.

Máte-li k používání tohoto přípravku jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Během léčby přípravkem Teizeild a po jejím ukončení bude lékař nebo zdravotní sestra sledovat závažné nežádoucí účinky a další nežádoucí účinky a léčit Vás podle potřeby.

Závažné nežádoucí účinky

Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

Snížení počtu lymfocytů (typ bílých krvinek), měřeno krevními testy.

- K tomu může dojít po první dávce.
- To může ovlivnit, jak dobře může Vaše tělo bojovat s infekcemi.
- Delší a závažnější pokles počtu lymfocytů může zvýšit náchylnost k infekcím (viz bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Teizeild podán“).
- Počet lymfocytů by se měl po páté dávce přípravku Teizeild začít vracet k normálu.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

Syndrom uvolnění cytokinů (CRS)

Známky a příznaky se mohou objevit během prvních 5 dnů léčby a mohou zahrnovat:

- horečku,
- pocit únavy,
- bolest svalů a kloubů,
- pocit na zvracení,
- bolest hlavy,
- zvýšené hladiny jaterních enzymů a bilirubinu (produkt rozpadu červených krvinek) v krvi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Infekce s příznaky, jako je horečka, třesavka, únava, pocit na zvracení, zvracení, kašel, dušnost, bolest na hrudi, otok lymfatických uzlin nebo bolestivá, oteklá bulka, která je teplá (absces).
- Hypersenzitivita (přecitlivělost) s příznaky, jako je kopřivka, vyrážka, bolest nebo otok kloubů, svědění, závrať, sípání, dýchací obtíže nebo otok jazyka a rtů.

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízké hladiny krevních destiček, což jsou složky, které napomáhají srážení krve (trombocytopenie),
- nízké hladiny neutrofilů, což je typ bílých krvinek (neutropenie),
- nízké hladiny bílých krvinek (leukopenie),
- snížení hladiny hemoglobinu (bílkovina v červených krvinkách, která přenáší kyslík v těle),
- bolest hlavy,
- zvracení,
- pocit na zvracení,
- zvýšení hladiny jaterních enzymů,
- vyrážka,
- svědění (pruritus),
- horečka (pyrexie),
- pocit únavy (únava).

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- zvýšené hladiny eozinofilů, což je typ bílých krvinek (eozinofilie),
- průjem,
- bolest břicha,
- zvýšené hladiny bilirubinu,
- svědivá kůže,
- zarudlé a svědivé vyvýšené hrbolky (kopřivka),
- olupování kůže,
- třesavka.

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- reaktivace mononukleózy (infekce způsobená virem Epstein-Barrové),
- bolest,
- onemocnění.

Lékař nebo zdravotní sestra mohou přerušit nebo ukončit léčbu, pokud se u Vás objeví problémy s játry, závažná infekce nebo pokud počet krevních buněk v krevním obrazu zůstane příliš nízký.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Teizeild uchovávat

Lékař, lékárník nebo zdravotní sestra jsou odpovědní za uchovávání tohoto přípravku a správnou likvidaci veškerého nepoužitého přípravku. Následující informace jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Injekční lahvičky chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte ve svislé poloze.

Po naředění

Infuzní vaky pro intravenózní použití

Chemická, fyzikální a mikrobiální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 6 hodin při uchovávání při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 6 hodin při uchovávání při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C).

Infuze prostřednictvím injekční stříkačky

Chemická, fyzikální a mikrobiální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 12 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C až 8 °C), poté maximálně na dobu 6 hodin při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 12 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C až 8 °C), poté ne více než 6 hodin při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C).

Nevyhazujte léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Teizeild obsahuje

- Léčivou látkou je teplizumab
- Jedna injekční lahvička obsahuje 2 mg teplizumabu
- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrogenfosforečnan sodný, polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Teizeild obsahuje sodík a polysorbát 80“).

Jak přípravek Teizeild vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Teizeild je koncentrát pro infuzní roztok v injekční lahvičce (1 mg/ml). Je to čirý, bezbarvý roztok. Přípravek Teizeild se dodává v krabičce obsahující 1, 10 nebo 14 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

Výrobce

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel.: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxemburg/Luxembourg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel.: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava k intravenóznímu podání

- Přípravek Teizeild musí být před použitím naředěn. To vyžaduje postup ředění ve dvou krocích.
- Při přípravě k naředění injekční lahvičku před použitím vizuálně zkontrolujte (roztok musí být čirý a bezbarvý). Nepoužívejte, pokud jsou v ní viditelné částice nebo zabarvení.
- Při přípravě používejte aseptickou techniku. Každá injekční lahvička je určena pouze pro jednotlivou dávku.
- Infuzi zahajte ihned po naředění. Není-li přípravek použit okamžitě, uchovávejte naředěný infuzní roztok (viz příbalová informace, bod „Jak přípravek Teizeild uchovávat“).

Krok 1: Počáteční ředění (1:10)

- Připravte si 18 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) ve:
 - sterilní skleněné injekční lahvičce
nebo
 - sterilním infuzním vaku z polyvinylchloridu (PVC) s di-(2-ethylhexyl)ftalátem (DEHP)
nebo
 - sterilní injekční stříkačce (polypropylen (PP), polykarbonát (PC) nebo sklo).
- Sejměte víčko z injekční lahvičky – toto je čas zahájení přípravy.

Na základě požadavků na dávkování podle BSA (např. > 1,94 m²) mohou být ve dnech 5 až 14 zapotřebí dvě (2) injekční lahvičky přípravku Teizeild.

V takovém případě se ujistěte, že celá dávka pro každý den je obsažena v jednom (1) infuzním vaku nebo stříkačce:

- připravte dva (2) roztoky k ředění
- přidejte kumulativní objem vypočítané dávky do jednoho infuzního vaku nebo stříkačky.
- Natáhněte 2 ml přípravku Teizeild z injekční lahvičky a pomalu je přidejte k 18 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Jemně promíchejte pomalým kroužením injekční lahvičkou nebo převrácením infuzního vaku nebo injekční stříkačky. Výsledný naředěný roztok o objemu 20 ml obsahuje teplizumab v koncentraci 100 mikrogramů (μg)/ml.
- Před léčbou vypočítejte BSA pacienta (např. pomocí Mostellerova vzorce).
- Pomocí BSA pacienta vypočtete dávku na základě dne léčby (viz bod 4.2).

$$\text{Dávka (x } \mu\text{g)} = \text{úroveň denní dávky } \left(\frac{\text{x } \mu\text{g}}{\text{m}^2} \right) \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

- Vypočtete objem roztoku přípravku Teizeild o koncentraci 100 μg/ml (připraveného v kroku 1), který bude dále naředěn v kroku 2.

$$\text{Objem počátečního ředění, 1: 10 (ml)} = \frac{\text{Dávka (x } \mu\text{g)}}{100}$$

Krok 2: Konečné naředění

Existují dvě různé metody intravenózního podání konečného naředění: infuzní vak nebo injekční stříkačka pro infuzi injekční pumpou. V závislosti na zvolené metodě použijte příslušný výpočet.

- Infuzní vak pro intravenózní podání:
 - Pomocí injekční stříkačky vhodné velikosti (např. 5 ml) odeberte objem naředěného roztoku potřebného pro vypočítanou denní dávku pro daný den z roztoku o koncentraci 100 µg/ml (viz krok 1: Počáteční ředění (1:10)).
 - Pomalu přidejte obsah injekční stříkačky obsahující dávku do infuzního vaku (z PVC s DEHP) obsahujícího 25 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Infuzní vak jemně převracejte, aby se roztok dostatečně promíchal. Netřepejte.
 - Infuzní podání trvá minimálně 30 minut. Rychlost infuze může být z důvodu snášenlivosti pacienta snížena.
- Injekční stříkačka (PP, PC nebo sklo) pro intravenózní infuzi injekční pumpou [koncentrační rozmezí 15 µg/ml až 60 µg/ml]:

$$\text{Objem}_{\text{Infuze}}(\text{ml}) = \frac{\text{Dávka (x µg)}}{\text{Minimální koncentrace infuze 15 µg/ml}}$$

- Vypočtete objem fyziologického roztoku, který má být přidán do infuzní stříkačky:
 - a) Pokud je vypočítaný maximální objem, který má být podán, ≤ 60 ml:

$$\text{Objem}_{\text{Fyziol. roztok}}(\text{ml}) = \text{Objem}_{\text{Infuze}}(\text{ml}) - \text{Objem}_{\text{počáteční ředění, 1:10}}(\text{ml})$$

- b) Pokud vypočtený maximální objem, který má být podán, přesáhne 60 ml – maximální objem infuze je omezen na 60 ml.

$$\text{Objem}_{\text{Fyziol.roztok}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Objem}_{\text{počáteční ředění, 1:10}}(\text{ml})$$

- Odměřte příslušný objem fyziologického roztoku a přeneste jej do infuzní stříkačky.
- Pomocí injekční stříkačky vhodné velikosti (např. 5 ml) odeberte objem naředěného roztoku přípravku Teizeild vypočítaný výše (viz objem počátečního naředění, 1:10) a přidejte jej do infuzní stříkačky.
- Jemně převracejte infuzní stříkačku, aby se roztok dostatečně promíchal. Netřepejte.
- Připojte infuzní stříkačku k injekční pumpě. Injekční pumpa by měla umožňovat nízké rychlosti pro pomalé podání (rychlost 1 ml/hod).
- Infuzi zahajte pomocí injekční pumpy – **infuzní stříkačku nestlačujte ručně**. Vypočtete rychlost infuze (aby bylo zajištěno podávání po dobu minimálně 30 minut). Maximální

rychlost infuze má být 2 ml/min (maximálně 120 ml/hod). Skutečná rychlost se bude lišit v závislosti na objemu infuze, jak je uvedeno níže.

$$\text{Rychlost infuze (ml/minutu)} = \frac{\text{Objem}_{\text{Infuze}}(\text{ml})}{30 \text{ minut}}$$

- Infuzní podání trvá minimálně 30 minut. Rychlost může být z důvodu snášenlivosti pacienta snížena.

Tyto kroky je možné provést, pokud k přípravě naředěného roztoku použijete sterilní skleněnou injekční lahvičku namísto injekční stříkačky (pro intravenózní infuzi injekční pumpou). V rámci výpočtů je třeba zvážit přeplnění.

Likvidace

Nepoužitá část zbývajících naředěného roztoku přípravku Teizeild v infuzním vaku z PVC s DEHP, injekční stříkačce nebo sterilní skleněné injekční lahvičce musí být zlikvidována.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.